Cardiotoxicité

1ère cause de **mortalité par tentative de suicide**
Secret partagé. Danger de communiquer ce cours aux autres (Livre : Suicide mode d'emploi)
Peut être lié aux médicaments cardiologique et hors cardiologie
Effet stabilisant de membrane : Courant ionique de départ ne passe plus

Atteinte fonctionnelle : Trouble du rythme, de la contraction (aiguë)
Atteinte morphologique : Myocardites, cardiomyocardites (chronique)
Mécanisme direct ou indirect

Très nombreux médicaments, drogue (cocaïne, morphine, éthanol), environnementaux (organophosphorés, CN, CO, solvant chloré et plantes (digitale, colchicine, if..))

Médicaments ayant un effet cardiotoxique :

Médicament	Exemple	Effet
Stimulant adrénergique	Direct : ergotamine / dobutamine/ catécholamines Indirects : éphédrine/ amphétamines / cocaïne (+ troubles morphologiques avec amphétaminiques)	
Béta bloquant		Bradycardie et BAV
Antihypertenseur centraux	Clonidine (bradycardie)	↓ tonus sympa
Antiarythmique	Classe I : quinidine/lidocaine	↓ courant Na rapide
Glucoside cardiotonique		Inhibiteur pompe ATP
Antagoniste Ca		Bloque canaux Ca lents
Bloque canaux K	Terfénadine	Allongement QT
Psychotrope	Quinidine like : ADTC. Hypertension : IMAO	
Métaux	Strontium, baryum	Agit sur canaux Ca
Hydrocarbure halogéné	Chloroforme, CCl4	Sensibilisation arythmie

I. Troubles fonctionnels :

a. Troubles du rythme :

3 types : Anomalie de l'**automatisme**, trouble de la **conduction**, sensibilisation aux **arythmies**

Anomalie de l'automatisme :

Perturbation des canaux ioniques, apparition de foyer ectopique ou modification des nœuds

	Bloc canaux Na	Bloc canaux Ca	Bloc canaux K
Effets	Stabilisant de membrane QRS et QT élargies Chromotrophe, dromotrophe, inotrophe négatif Proarythmogène (allonge QT, ré-entrée), vasodilate. Formes graves : **Neurologique** (coma convulsif) **Pulmonaire** (SDRA retardé à hémorragie alvéolaire) **Hypokaliémie** **Choc cardiogénique**	Hypotension, bradycardie, BAV, arrêt cardiaque	**Canaux potassiques codés par gène HERG** Syndrome QT long Ikr/s : courant ionique (I) potassique (k) rentrant (r) ou sortant (s)
Causes	Antidépresseurs polyC, antipaludéen β-bloc, anti-arythmiques I, antalgiques, stupéfiants (cocaïne), anti-épileptiques, neuroleptique (thioridazine) **orientation diagnostic :** **Chloroquine :** syndrome neuro-sensoriel (oculaire) **ADTC :** syndrome anticholinergique **β-bloquant :** bradycardie marquée **Cocaïne :** Syndrome adrénergique	25% mortalité : Vérapamil	**AntiH :** Terfénadine : *retiré mais à l'époque utilisé chez femme enceinte.* Arythmies et torsades Métabo en féxofénadine : Effets antiH Donc interaction : kétoconazol, TAO, érythromycine, jus de pamplemousse et autres inhibiteurs du CYP3A4. Astémizol : neuroleptique (serindol) Erythromycine : A plus faible dose **ERG :** trouble de la repolarisation Prolonge PA et réactive canaux Ca Neuroleptique, anti-arythmique et divers (terfenadine, fluoroquinolone).

Torsade de pointe :
Tachycardie ventriculaire brève mais risque de fibrillation.
Arythmiques : type 1A quinidine, type 1C flécaïnide, type 3 amiodarone sotalol.
Psychotrope : thioridazine, halopéridol, ADTC.
Antihistaminique : terfénadine, astémizole
Antibiotique : érythromycine, spiramycine, pentamidine.
Divers : corticostéroïde, diurétique hypokaliémiant, vasopressine, atropine, prépulsid, isoproténol.

Trouble de la conduction :

BAV, bloc des branche, ré-entrée, syndrome QT long, torsade de pointe
Cause : Digitaliques à forte dose
Dosage régulié des digitaliques chez un patient

Sensibilisation aux arythmies :

Hydrocarbures aliphatiques réagissent avec les **amines vasopressives** : phénomènes d'arythmie
Exemple : *Chloroforme*

Digitalique : Hypokaliémie + liaison sur récepteur Na/L ATPasique : fibrillation ventriculaire
Toute diarrhée excessive ou vomissement pouvant induire perte K peu nécessiter baisse de dose

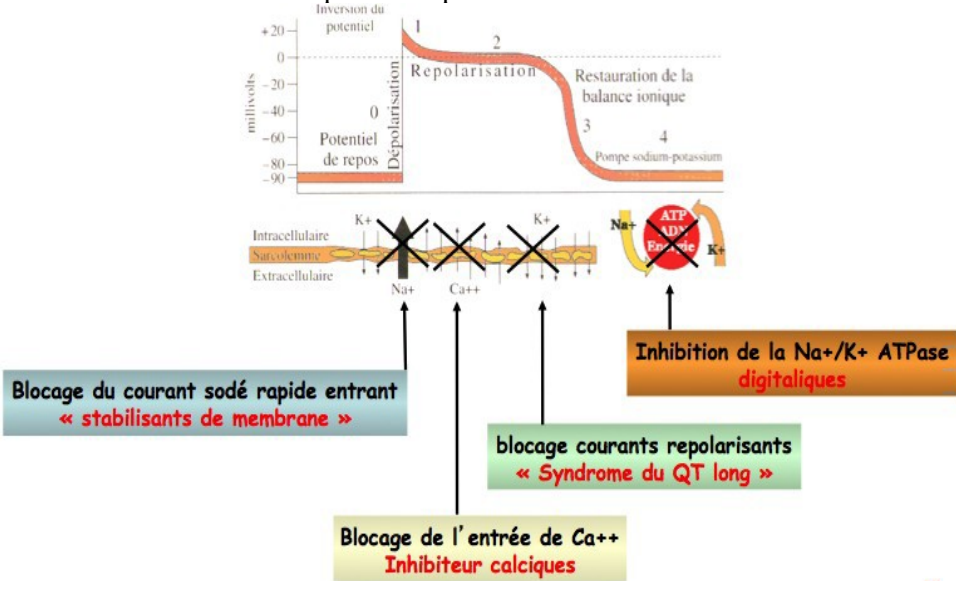
b. Troubles de la contraction : Par action sur le SNA
Stimulation parasympathique : Tissu nodal (Ach. Vagomimétique)
Bradycardie, ↓ force contraction auriculaire et vitesse de conduction.
Stimulation sympathique : Tout le myocarde (Noradrénaline. β-adrénergique)
Tachycardie, ↑ force contractile, rythme et vitesse de conduction.

c. Modification de la force contractile :
Modification du métabolisme énergétique cardiaque
Plomb : Perturbation des **mouvements de Ca intrac**
Halothane : Inhibition activité **ATPasique de la myosine**

II. Troubles morphologiques :

Myocardite : non dose dépendant. Toxicité chronique.
Anticancéreux (anthracycline, 5FU) : nécrose, stress ox (ischémie)
Modification du muscle cardiaque : Cardiomégalie
Modification des valves cardiaque, cœur rongé par stress ox.

Medicaments dangereux :
Molécules cardiologiques danger (prescrit par cardiologue donc le patient le sait)
Autres médicaments : inadvertance ou suicide → séquelles importantes



Mécanisme d'action des principales classes cardiotoxiques :

I. Mécanisme pharmacologique initial :

a. Glucoside cardiotonique : Digitaliques :

Blocage NaKATPase : Bloc effets repolarisant. S'associe à syndrome QT long
Index thérapeutique faible (2-3mg adulte) : erreurs chez enfants et IR
Incidence intox faible : Suivi du produit, antidote
Moins de cas mortel mais quand même grave (20% mortalité)
Molécules avec t ½ différents : Intox et sa suivi diffèrent.

	digitoxine	digoxine
absorption digestive	100 %	80 %
liaison aux protéines	90 %	30 %
demi-vie	5 à 8 j	36 h
volume distribution	0,56 l/kg	5,6 l/kg
métabolisme	80 %	20 %
élimination	urinaire et fécale	urinaire

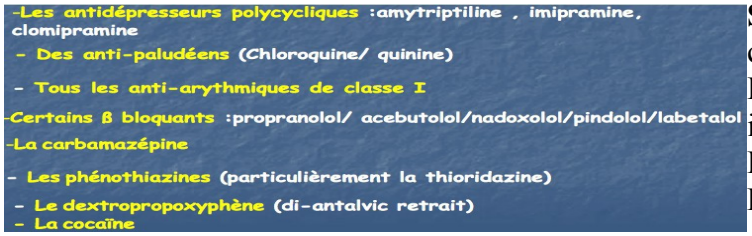
Phase 1 : inhibition NaK ATPase → ↑Na
Phase 2 : inversion NaCa → ↑ Ca. Donc ↑ Na et Ca = intox.
Inotrope et bathmotrope négatif/chronotrope et dromotrope positif.
Troubles **automatisme** (foyer ectopique) et **conduction** (ré-entrée)
Phénomène de **cupule digitalique** (sous décalage ST) (signe le surdosage)

Effets cardiaques retardés (>6h) mais → **bradycardie sinusale, BAV, Tach et fibrillation ventriculaire.**

Effet extra-cardiaque précoce :
1) Digestifs : *Nausée Vomissement Diarrhée, douleur, anorexie*
2) Neuro-sensoriels (Signe l'intox !) : *Vision coloré en Jaune, vertige, céphalée*
3) Complications neuro-psy : *myalgie, agitation, confusion, angoisse.*
4) interindividualité. HyperK.
Facteur de gravité : >60ans, homme, dyskaliémie, IR (½vie ↑ encore plus), BAV.
Concentration ≠ pronostic.

Traitement : (les deux premiers surtout en prévention chez le patient traité par digitalique)
Évacuateur : en précoce, lavage gastrique, charbon actif (↓ cycle entéro-hépatique).
Épurateur : extra rénale inefficace sauf pour hyperkaliémie.
Symptomatique : hydroélectrolytique, anti-arythmique (atropine si bradycardie, lidocaine si ventriculaire), entraînement électrosystolique ou EES (pacemaker).
Spécifique : Immunothérapie anti-digitalique. Si pas dispo : EES et anti-arythmique.
Digibind. 20Flacon si aigue, 6 si surdosage. Q mg = [digitaliques] ng/ml x Vd l/kg x P kg x 10-3.
Libère NaK, délie des protéines plasmatiques, élimination urinaire en complexe immun.

b. Anti-arythmiques :


-Les antidépresseurs polycycliques :amytriptiline , imipramine, clomipramine
- Des anti-paludéens (Chloroquine/ quinine)
- Tous les anti-arythmiques de classe I
-Certains ß bloquants :propranolol/ acebutolol/nadoxolol/pindolol/labetalol
-La carbamazépine
- Les phénothiazines (particulièrement la thioridazine)
- Le dextropropoxyphène (di-antalvic retrait)
- La cocaïne

Surdosage : trouble du rythme et arrêt cardiaque.
Effet stabilisant de membrane (courant ionique de départ ne passe plus).
Blocage canaux Na rapide. Arrêt total.
Décès 20-25%.

Lors de surdosade, effet stabilisateur de membrane constant
Ne pas traiter intox à stabilisateur de membrane (antipaludéen, antidépresseur) par un anti-arythmique classique : **effet majoré**

Plus grave : antidépresseur, antipaludéen, anti-arythmique.
Tout est négatif (chrono, dromo...) et VD donc traitement inefficace si IV.

Clinique :
Troubles CV (État de choc cardiogénique +/-vasoplégique) Troubles **conductifs et du rythme**.
Troubles respiratoire, neuro, métabolique (acidose mixte et dyskaliémie). Délais rapide (<6h).

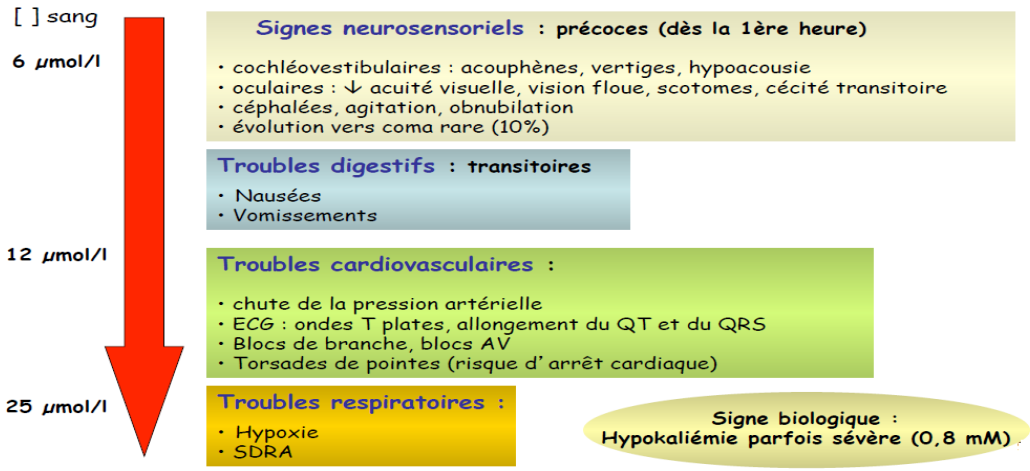
Traitement :
Si précoce : évacuateur (lavage gastrique, charbon actif).
Symptomatique : traiter les canaux Na par **sel de Na MOLAIRE** donc très concentrés
Catecholamine pour le collapsus malgré Na
EES le plus vite possible car vasodilatation rapide.
Glucagon a des effets sur surdosage des bêta-bloquants.
Épuration extra-rénale :
Possible utilisation d'assistance circulatoire ou ECMO.
Que si grave et précoce. Pas tous les labo, cher, et il peut arriver plusieurs patients en même temps en aient besoin..

c. Autre médicaments :
Antipaludéen (Chloroquine)
Gros conditionnements car voyage long, facilité d'obtention (liste2), dose tox 2g, 25mg/kg enfant.
Absorption : rapide et complète 1-3h.
Distribution : Vd>100L/kg.
T ½ : 4-5J.
Métabolisation : N déalkylation.
Élimination : Rénale, lente (présent 100J après ingestion).

Identification dans urine par autofluorescence des urines
(ne pas confondre avec traitement anticancéreux (antracycline) ou antibiotique type quinolone).

Mécanisme d'action : Stabilisateur de membrane !! Faire le schéma.
Effet chronotrope et inotrope -, proarythmogène, vasodilatateur.

Effet oculaire avant la cardiotox sont importants. (chloroquine, digitalique,..)


[ ] sang
6 µmol/l
12 µmol/l
25 µmol/l
Signes neurosensoriels : précoces (dès la 1ère heure)
· cochléovestibulaires : acouphènes, vertiges, hypoacousie
· oculaires : ↓ acuité visuelle, vision floue, scotomes, cécité transitoire
· céphalées, agitation, obnubilation
· évolution vers coma rare (10%)
Troubles digestifs : transitoires
· Nausées
· Vomissements
Troubles cardiovasculaires :
· chute de la pression artérielle
· ECG : ondes T plates, allongement du QT et du QRS
· Blocs de branche, blocs AV
· Torsades de pointes (risque d'arrêt cardiaque)
Troubles respiratoires :
· Hypoxie
· SDRA
Signe biologique :
Hypokaliémie parfois sévère (0,8 mM)

Facteur de gravité :
Dose ingéré>4g.
PAS <10.
QRS> 100msec.

Traitement
Évacuateur : lavage gastrique et charbon actif.
Épurateur : inefficace.
Symptomatique :
adrénaline (cardiotonique). Sel molaire de Na (lactate ou bicarbonate) si trouble conduction. KCl si hypokaliémie. Ventilation mécanique + oxygénothérapie
Spécifique :
« antidote » : diazepam, on sait pas pourquoi mais marche.
QRS : montre effet stabilisant de membrane. Si majeur : ajouter assistance respiratoire

Anti histaminique
Terfénadine
Il a répété ce qu'il avait dit au premier cours sur la terfenadine. Attention si on prend un verre de pamplemousse → concentration de terfenadine multipliée par 5.

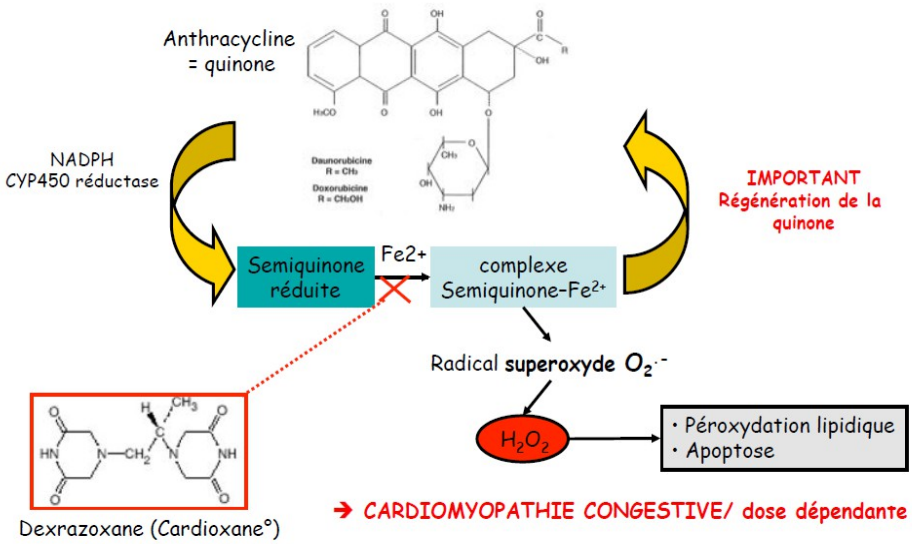
II. Mécanisme par interaction non spécifique avec composant endogène :

Atteinte lésionnelle : toxicité chronique (nécrose, fibrose, stress oxydant) des années après.

a. Anthracyclines (Anticancéreux) :

Mortalité = 20% si mal suivi. ERO.
Stress oxydant se régénérant tout seul.

Cardiotox majeur :
500mg/m² cumulé (attention autre anticancéreux).
Dose 60-75 mg/m²/21J donc max atteint en mois



Dexrazoxane bloque fer qui catalyse réaction → ↓ cardiotox.

Toxicité cumulative
Aiguë : trouble de repolarisation. Allongement QT.
Subaiguë : pericardite.
Chronique : IC congestive (des années après).

b. Dérivés Amphétaminiques :

Médiator : confusion avec adjuvant pour diabète et anorexigène amphétaminique. Valvulopathie.

c. Ethanol :

Cardiomyopathie congestive. Cardiomégalie, fibrose (←acétaldéhyde ←stimulation CYP).

Consommation alcool >90mg pendant 5ans → Apoptose → ↓ capacité contraction myocyte → hypertrophie myocyte (réactionnelle) → 15ans consommation → IC.

d. Allylamine (industrie) :
Métabolite toxique : Acroléine.
Stress oxydant : lipoperoxydation membranaire. Thioloprive.

e. Mécanisme immunoallegique :
Très rares et forme Ac « anti cœur »

Exploration biologique

Fonctionnelle : ECG (QT, QS), echographie cardiaque, mesurer FEV, biopsie endomyocardite pour fibrose.

Biomarqueur ischémie et nécrose cardiaque :
LDH, ASAT, CPK, troponine (I et T spécifique et précoce), BNP ou NT-proBNP (témoin atteinte ventriculaire. Stress myocardique sans nécrose).

Traitement

Épurateur/ évacuateur : charbon actif (2h), épuration extra-rénale limité car souvent liposoluble.
Symptomatique:électrolytique : ventilation assisté et incubation pour détresse. Remplissage vasculaire, alcalinisation si acidose métabolique. Catécholamine. Sel molaire de Na !!
Spécifique : rien pour la plus part. Sauf Ac anti-digitalique. Ac anti-glucagon. Assistance réspo.